

## Aktivitas Jus Jeruk Nipis pada Mencit Jantan Swiss Webster yang Diinduksi Prokarbazin Hidroklorida

SUWENDAR<sup>1</sup>, BERTHA RUSDI<sup>1</sup>, KIKI MULKIYA YULIAWATI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA Unisba. Jl. Purnawarman 63 Bdg.  
Email: suwendar@unisba.ac.id, bertha@unisba.ac.id, kiki@unisba.ac.id

### Abstract

Anti thrombocytopenia activity of the *Citrus aurantifolia* fruit juice using direct counting methods on adrenaline-induced mice has been carried out. The induction effect tests of chloramphenicol, phenylbutazone and adrenaline were studied. Results showed that adrenaline at the dosage of 0.08 mg/ kg body weight given intravenously, gave thrombocytopenia effect after 9 and 12 minutes. Anti thrombocytopenia effect of the juice of *Citrus aurantifolia* fruit given orally into mice induced by adrenaline has been studied. Results showed that the juice of *Citrus aurantifolia* fruit at the dosage of 18 ml / kg of body weight during seven days increased the thrombocyte count significantly ( $P < 0.05$ ). The juice at 9 and 4,5 ml / kg of body weight inhibited the decrease of trombocyte count.

Kata kunci: Anti thrombocytopenia, "Citrus aurantifolia", direct counting methods, adrenaline

### I. PENDAHULUAN

Penyakit demam berdarah dengue (*Dengue Hemorrhagic Fever*) atau lebih dikenal dengan DBD adalah penyakit daerah tropis yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *aedes aegypti*.

Hingga saat ini, belum ditemukan obat yang dapat memberantas virus dengue. Penyembuhan sepenuhnya tergantung dari daya tahan tubuh pasien. Bagian terpenting dari pengobatannya adalah terapi suportif. Pasien disarankan untuk menjaga penyerapan makanan, terutama dalam bentuk cairan. Jika hal itu tidak dapat dilakukan, penambahan dengan cairan intravena mungkin diperlukan untuk mencegah dehidrasi karena demam tinggi

dan hemokonsentrasi yang berlebihan. Transfusi trombosit dilakukan jika jumlah trombosit menurun dengan drastis.

Selain itu, dapat dilakukan upaya lain yaitu dengan cara mengonsumsi tanaman yang berkhasiat meningkatkan kadar trombosit dalam darah. Jeruk nipis adalah salah satu tanaman yang bermanfaat sebagai penawar demam berdarah. Hal itu disebutkan oleh Van Steenis Kruseman, botanis asal Belanda dalam buletin No. 18; *Select Indonesian Medicinal Plants*.

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan apakah buah jeruk nipis (*citrus aurantifolia*) dapat meningkatkan kadar trombosit. Dengan demikian tujuan dari usulan penelitian ini adalah untuk menguji aktivitas anti-trombositopenia buah jeruk nipis (*citrus*

*aurantifolia*) dan bagaimana mekanisme kerja jeruk nipis dalam meningkatkan kadar trombosit dalam sistem sirkulasi

Tujuan dari penelitian yang dilakukan ini adalah untuk menguji aktivitas antitrombositopenia buah jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*). Selain itu, penelitian ini juga bermaksud untuk mengamati bagaimana mekanisme kerja jeruk nipis dalam meningkatkan kadar trombosit dalam sistem sirkulasi.

Berdasarkan hasil penelitian ini diharapkan dapat diperoleh informasi ilmiah mengenai aktivitas jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) apakah dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam sistem sirkulasi atau tidak. Jika buah jeruk nipis terbukti secara ilmiah dapat meningkatkan jumlah trombosit dalam sirkulasi, maka dapat menjadi salah satu alternatif dalam upaya pengobatan penderita demam berdarah.

#### A. Trombosit

Trombosit bukanlah sel dalam arti sebenarnya, melainkan merupakan fragmen atau pecahan sel berukuran sangat besar (berdiameter hingga 60  $\mu\text{m}$ ) yang disebut megakariosit. Trombosit berdiameter 2-4  $\mu\text{m}$ , jumlahnya 150.000 – 400.000 sel/ $\text{mm}^3$ . Waktu perkembangannya sekitar 4-5 hari, sedangkan umurnya mencapai 5 sampai 10 hari. Trombosit berfungsi menutupi robekan kecil pada pembuluh darah dan sangat penting dalam proses pembekuan darah, yaitu : serotonin,  $\text{Ca}^{2+}$ , berbagai enzim, ADP dan PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*). Pembentukan trombosit diatur oleh hormon trombopoietin (Hoffbrand and Pettit, 1980).

#### B. Trombositopenia

Trombositopenia adalah menurunnya jumlah trombosit yang bersirkulasi hingga kurang dari 100.000/ml darah. yang secara umum disebabkan oleh peningkatan destruksi trombosit atau produksi trombosit yang tidak mencukupi. Trombositopenia menjadi penyebab perdarahan yang paling

sering ditemukan dan hal ini berhubungan dengan meningkatnya risiko perdarahan meskipun hanya karena luka kecil atau perdarahan kecil yang terjadi secara spontan.

Manifestasi klinis akibat penurunan jumlah trombosit tidak teramati sampai jumlah trombosit berada di bawah 100.000/ $\text{mm}^3$  disertai keadaan-keadaan lain seperti leukemia atau penyakit hati. Pada keadaan jumlah trombosit kurang dari 50.000/ $\text{mm}^3$  terjadi ekimosis yang bertambah dan perdarahan yang lama akibat trauma ringan. Perdarahan mukosa jaringan dalam dan intrakranial ditemukan bila jumlah trombosit kurang dari 20.000/ $\text{mm}^3$ , sehingga keadaan ini memerlukan tindakan segera untuk mencegah kematian.

Trombositopenia akibat pembentukan atau produksi trombosit yang berkurang. dapat diketahui dengan biopsi dan aspirasi sumsum tulang karena terjadi pada setiap keadaan yang mengganggu atau menghambat sumsum tulang. Faktor yang berpengaruh terhadap produksi trombosit adalah keadaan defisiensi vitamin B12 dan asam folat yang memengaruhi megakariopoiesis serta obat-obat kemoterapeutik yang bersifat toksik terhadap sumsum tulang. Trombositopenia tetap dapat terjadi meskipun pembentukan trombosit tidak melemah. Hal ini disebabkan terjadinya penyimpanan atau penghancuran trombosit yang berlebihan.

Selain berperan penting dalam respons terhadap terjadinya luka, trombosit juga memiliki peran lain, misalnya dalam reaksi imunologi, yaitu respons terhadap masuknya benda-benda asing dan zat kimia ke dalam aliran darah dan reaksi terhadap metabolit-metabolit yang dapat memasuki darah pada kondisi abnormal. Agregasi trombosit dapat menguntungkan organisme seperti pada peristiwa hemostasis, fagositosis terhadap benda asing, serta interaksi dengan virus, bakteri dan kompleks antigen-antibodi. Akan tetapi, agregasi trombosit dapat berbahaya dan merusak, misalnya pada peristiwa trombosis atau justru kemampuannya menginisiasi kerusakan pembuluh darah

(Packham dan Ustard, 1971).

#### C. Demam Berdarah Dengue (DBD)

Demam berdarah adalah penyakit tropis yang disebabkan oleh virus dengue yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *aedes aegypti*. Gejala-gejala pada penderita demam berdarah, antara lain, demam, rasa nyeri, serta gangguan pada darah, dan pembuluh darah. Gangguan pada darah antara lain, meliputi penurunan kadar trombosit, yang sering disertai dengan tanda-tanda pendarahan, penurunan kadar leukosit serta peningkatan kadar hematokrit. Tanda-tanda pendarahan pada penderita demam berdarah disebabkan menurunnya kadar trombosit dalam tubuh yang sudah parah. Sebagaimana telah diketahui trombosit merupakan elemen darah yang berperan dalam proses pembekuan darah (Huang, et.al., 2000; Richman, et.al., 2005).

#### D. Jeruk Nipis (*Citrus aurantifolia*)

Jeruk nipis termasuk jenis tumbuhan perdu yang banyak memiliki dahan dan ranting. Batang pohonnya berkayu ulet dan keras. Sedang permukaan kulit luarnya berwarna tua dan kusam, pada umur dua setengah tahun sudah mulai berbuah. Bunganya berukuran kecil-kecil berwarna putih dan buahnya berbentuk bulat sebesar bola pingpong berwarna (kulit luar) hijau atau kekuning-kuningan. Buah jeruk nipis yang sudah tua rasanya asam. Tanaman jeruk umumnya menyukai tempat-tempat yang dapat memperoleh sinar matahari langsung.

Kulit buah *citrus aurantifolia* mengandung citroflavonoid yang merupakan campuran hesperidosida (ramnoglukosida dari hesperetol), naringosida, dan eriodiktiosida (flavonon). Selain komponen tersebut, juga ditemukan vitamin C, minyak atsiri, glikosida hesperidin (vitamin P), dan rutin. Triterpenoid limonin menimbulkan rasa pahit pada beberapa varietas Citrus (Bhavan, 1992).

Yang telah diketahui mengenai

aktivitas komponen yang terkandung dalam buah jeruk nipis, antara lain, citroflavonoid. Citroflavonoid dapat mengontrol permeabilitas pembuluh kapiler dengan mengurangi porositas dinding pembuluh tersebut (Bhavan, 1992). Dengan demikian, buah jeruk nipis dapat membantu meringankan gejala pendarahan dan dengan sendirinya akan menurunkan penggunaan trombosit sehingga dapat menghambat penurunan jumlah trombosit dalam sirkulasi. Akan tetapi, yang belum diketahui adalah apakah buah jeruk nipis dapat meningkatkan jumlah trombosit dengan cara memengaruhi proses-proses lain, antara lain dalam proses pembentukan trombosit (trombopoiesis), atau penurunan aktivasi trombosit.

#### E. Induktor 'Trombositopenia'

Induktor trombositopenia yang dipergunakan adalah kloramfenikol, fenilbutazon, dan adrenalin. Latar belakang penggunaan kloramfenikol dan fenilbutazon adalah karena senyawa-senyawa ini mempunyai efek samping dapat menimbulkan kerusakan sumsum tulang keseluruhan (panmielopati). Pembentukan trombosit terjadi di sumsum tulang. Jika sumsum tulang dirusak, diperkirakan produksi trombosit akan terganggu. Dengan demikian akan menimbulkan penurunan jumlah trombosit dalam tubuh atau trombositopenia (Mutschler, 1991; Hoffbrand and Pettit, 1980).

Pemberian adrenalin menyebabkan trombosit dalam darah teraktivasi. Teraktivasinya trombosit akan menyebabkan terjadinya perubahan bentuk dan morfologi trombosit. Selanjutnya, trombosit akan beragregasi dan bersama-sama dengan faktor pembekuan yang lain akan membentuk bekuan darah. Peningkatan penggunaan trombosit untuk aktivitas agregasi ini akan menyebabkan jumlah trombosit yang bersirkulasi menurun. Selanjutnya trombosit yang terbentuk akan didegradasi oleh sistem fibrinolisis yang teraktivasi (Pitney, 1971).

## F. Metode Penelitian

Pada tahap pertama dilakukan penelitian pendahuluan atau orientasi untuk menentukan jenis induktor, dosis induktor, dan mengetahui waktu optimal terjadinya trombositopenia. Adanya kondisi trombositopenia ditentukan dengan menggunakan metode penghitungan trombosit secara langsung. Setelah diperoleh jenis induktor serta dosis dan lama pemberian yang dapat menyebabkan trombositopenia maksimal, barulah dilakukan penelitian tahap kedua, yaitu uji aktivitas antitrombositopenia dari perasan buah jeruk nipis.

Dosis uji perasan buah jeruk nipis yang digunakan ditentukan berdasarkan penggunaan di masyarakat yang dikonversikan pada mencit.

Untuk melihat adanya efek antitrombositopenia dilakukan dengan membandingkan kelompok uji dengan kelompok kontrol untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna dalam jumlah trombosit dengan menggunakan uji statistika analisis variansi (ANAVA) dengan uji lanjut LSD.

## II. PEMBAHASAN

### A. Induksi Trombositopenia

Untuk menginduksi keadaan trombositopenia dipergunakan kloramfenikol dengan dosis uji berdasarkan dosis penggunaan pada manusia yang secara teoretis telah dapat menimbulkan kerusakan sumsum tulang. Dosis ini kemudian dikonversikan terhadap mencit. Dosis yang dipergunakan selanjutnya adalah tiga dosis uji yang merupakan hasil perhitungan konversi dosis manusia ke mencit dengan faktor perkalian tetap. Dengan demikian diperoleh tiga dosis uji, yaitu : 200; 400 dan 800 mg/kg bb mencit. Lama pemberian adalah tiga hari.

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa jumlah trombosit yang bersirkulasi dalam darah belum menunjukkan penurunan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok hewan yang tidak diinduksi. Dengan demikian pemberian kloramfenikol pada

ketiga dosis uji belum dapat menyebabkan trombositopenia pada mencit.

Tabel 1

**Jumlah Trombosit Mencit setelah Diinduksi dengan Kloramfenikol Berdasarkan Orientasi Dosis**

No mencit	Jumlah Trombosit (dalam $10^3$ /il darah)			
	Dosis (mg/kg bb)			
	0	200	400	800
1	1.298	1.086	1.070	606
2	634	614	1.112	1.156
3	600	1.120	862	1.288
4	1.410	1.176	782	834
5	518	1.056	978	1.444
Rata <sup>2</sup>	892	1.010	961	1.066
SD	426	226	136	341

Belum diperolehnya mencit yang mengalami trombositopenia diduga karena diperlukan pemberian induktor pada waktu yang lebih lama. Dengan orientasi waktu dapat diketahui waktu optimal setelah pemberian induktor yang menyebabkan mencit mengalami penurunan jumlah trombosit yang bersirkulasi secara maksimal.

Penelitian dilakukan dengan menghitung jumlah trombosit yang bersirkulasi pada hari ke- 3, ke- 6, ke-9 dan ke-12. Dosis uji yang dipergunakan adalah dosis tertinggi yang digunakan pada tahap orientasi dosis, yaitu 800 mg/kg bb.

Data pada Tabel 2 menunjukkan bahwa jumlah trombosit yang bersirkulasi dalam darah belum menunjukkan penurunan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok hewan yang tidak diinduksi. Dengan demikian, pemberian kloramfenikol pada dosis 800 mg/kg bb selama 12 hari belum dapat menyebabkan trombositopenia pada mencit.

Selanjutnya, induksi trombositopenia dilakukan dengan menggunakan fenilbutazon. Untuk menginduksi keadaan trombositopenia

Tabel 2

**Jumlah Trombosit Mencit setelah Diinduksi dengan Kloramfenikol Berdasarkan Orientasi Waktu**

No mencit	Jumlah Trombosit (dalam $10^3$ /il darah)			
	Waktu induksi (hari)			
	3	6	9	12
1	606	1.346	616	1.220
2	1.156	1.450	1.150	670
3	1.288	1.146	1.454	1.184
4	834	1.022	1.448	1.032
5	1.444	994	764	1.460
Rata <sup>2</sup>	1.066	1.192	1.086	1.113
SD	341	200	386	291

Keterangan:  
dosis kloramfenikol 800 mg/kg bb

dipergunakan dosis uji dengan perhitungan dosis berdasarkan dosis penggunaan pada manusia yang secara teoretis telah dapat menimbulkan kerusakan sumsum tulang. Dosis ini kemudian dikonversikan terhadap mencit.

Dosis yang dipergunakan selanjutnya adalah tiga dosis uji yang merupakan hasil perhitungan konversi dosis manusia ke mencit dengan faktor perkalian tetap. Dengan demikian diperoleh tiga dosis uji yaitu : 60; 120; dan 240 mg/kg bb mencit. Lama pemberian adalah tiga hari.

Data pada Tabel 3 menunjukkan bahwa jumlah trombosit yang bersirkulasi dalam darah belum menunjukkan penurunan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok hewan yang tidak diinduksi. Dengan demikian pemberian fenilbutazon pada ketiga dosis uji belum dapat menyebabkan trombositopenia pada mencit.

Belum diperolehnya mencit yang mengalami trombositopenia diduga karena diperlukan pemberian induktor pada waktu yang lebih lama. Dengan orientasi waktu dapat diketahui waktu optimal setelah pemberian induktor yang menyebabkan mencit mengalami penurunan jumlah

Tabel 3

**Jumlah Trombosit Mencit setelah Diinduksi dengan Fenilbutazon Berdasarkan Orientasi Dosis**

No mencit	Jumlah Trombosit (dalam $10^3$ /il darah)			
	Dosis (mg/kg bb)			
	0	60	120	240
1	886	814	1.146	981
2	936	840	936	742
3	842	916	1.170	1.142
4	1.062	1.106	958	1.254
5	1.656	1.610	1.030	1.042
Rata <sup>2</sup>	1.076	1.057	1.048	1.032
SD	334	329	107	192

trombosit yang bersirkulasi secara maksimal. Penelitian dilakukan dengan menghitung jumlah trombosit yang bersirkulasi pada hari ke- 3 . ke- 6. ke-9 dan ke-12.

Dosis uji yang dipergunakan adalah dosis tertinggi yang digunakan pada tahap orientasi dosis. yaitu 240 mg/kg bb.

Data pada Tabel 4 menunjukkan bahwa jumlah trombosit yang bersirkulasi dalam darah belum menunjukkan penurunan yang bermakna dibandingkan dengan kelompok hewan yang tidak diinduksi.

Dengan demikian, pemberian fenilbutazon pada dosis 240 mg/kg bb selama 12 hari belum dapat menyebabkan trombositopenia pada mencit.

Sehubungan dengan belum diperolehnya induktor yang dapat menghasilkan model mencit yang mengalami trombositopenia, maka dilakukan pengujian induktor lain, yaitu adrenalin. Untuk menginduksi keadaan trombositopenia, dipergunakan dosis uji dengan perhitungan dosis berdasarkan dosis pada penelitian yang telah dilakukan (Utami. 2005). Dosis yang dipergunakan 0,08 mg/kg bb mencit.

Tabel 4

**Jumlah Trombosit Mencit setelah Diinduksi dengan Fenilbutazon Berdasarkan Orientasi Waktu**

No mencit	Jumlah Trombosit (dalam $10^3/\mu\text{l}$ darah)			
	Waktu induksi (hari)			
	3	6	9	12
1	981	734	574	689
2	742	1.104	1.450	760
3	1.142	1.167	1.018	1.481
4	1.254	1.420	1.698	1.364
5	1.042	949	1.690	1.232
Rata <sup>2</sup>	1.032	1.075	1.166	1.105
SD	192	255	419	359

Keterangan: dosis fenilbutazon 240 mg/kg bb

Data pada Tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat penurunan jumlah trombosit yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada 12 menit setelah pemberian adrenalin dibandingkan 3 menit sebelumnya. Hal ini terlihat pula dari rata-rata persen penurunan sebesar 43,75

% pada kelompok yang diinduksi adrenalin dibandingkan kelompok kontrol yang hanya 24,5 %. Dengan demikian, pemberian adrenalin pada dosis 0,08 mg/kg bb mencit telah dapat menyebabkan trombositopenia pada mencit.

b. Uji Aktivitas Antitrombositopenia Perasan Jeruk Nipis

Pemberian perasan jeruk nipis dilakukan selama 7, 14 dan 21 hari. Pada hari ke 7, 14 dan 21 hari pemberian perasan jeruk nipis, dilakukan induksi trombositopenia dengan menggunakan adrenalin dengan dosis dan waktu pengamatan sebagaimana yang telah ditetapkan berdasarkan uji orientasi induktor trombositopenia. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Tabel 6.

Pada kelompok kontrol (hari ke-7), terjadi penurunan jumlah trombosit setelah 9 dan 12 menit induksi dengan adrenalin. Penurunan jumlah trombosit yang bermakna terjadi pada menit ke-12. Pada waktu tersebut tampak jumlah trombosit menunjukkan nilai yang terendah

Tabel 5

**Jumlah Trombosit Mencit setelah Diinduksi dengan Adrenalin**

Kelompok	Nomor mencit	Jumlah Trombosit (dalam $10^3/\mu\text{l}$ darah)		
		Waktu induksi (menit)		
		9	12	% Penurunan
Kontrol	1	20	18	10
	2	25	14	46
	3	19	15	21
	4	23	19	21
	Rata-rata	22	16,5	24,5
	SD	3,16	2,38	15,24
Uji (Adrenalin 0,08 mg/kg bb)	1	32	16	50
	2	21	11	48
	3	11	8	27
	4	12	6	50
	Rata-rata	19	10,25	43,75
	SD	9,76	4,35	11,21

Tabel 6  
**Jumlah Trombosit Mencit setelah Pemberian Perasan Buah Jeruk Nipis**

Kelompok Perlakuan		Jumlah Trombosit (dalam $10^3/\mu\text{L}$ darah )						
		Pada hari ke						
		H 0	H 7		H 14		H 21	
		Menit ke 9	Menit ke 12	Menit ke 9	Menit ke 12	Menit ke 9	Menit ke 12	
Kontrol	Rata-rata	456.00	421.00	386.00	958.00	884.00	610.00	578.33
	SD	118.47	208.73	266.40	213.15	95.29	102.10	24.66
D1	Rata-rata	351.40	844.00*	673.00	860.00	759.00	808.75	953.75
	SD	82.39	310.47	301.38	118.95	169.09	263.29	457.72
D2	Rata-rata	559.00	568.75	668.75	569.00	586.00	730.00	546.00
	SD	183.08	86.25	275.03	229.66	462.38	183.95	107.44
D3	Rata-rata	692.00	652.50	613.75	424.00	566.00	705.00	669.00
	SD	203.24	259.50	175.66	78.93	237.42	174.46	197.97
Pembeding	Rata-rata	417.60	562.00	575.00	568.00	580.00	431.00	339.00
	SD	143.32	155.75	156.00	195.47	253.99	93.37	61.89

Keterangan:

Kontrol: diberi larutan CMC 1 %

D1: diberi perasan jeruk nipis 18 mL / kg bb mencit

D2: diberi perasan jeruk nipis 9 mL / kg bb mencit

D3: diberi perasan jeruk nipis 4.5 mL / kg bb mencit

Pembeding: diberi suspensi Natrium karbazokrom 3,9 mg / kg bb mencit

\*: menunjukkan peningkatan jumlah trombosit yang bermakna terhadap kontrol ( $p < 0.05$ )

dibandingkan jumlah trombosit dalam waktu yang sama pada kelompok lain.

Pada hari ke-14 dan hari ke-21, ternyata jumlah trombosit pada kelompok kontrol mengalami kenaikan. Hal ini diduga karena adanya efek *self limiting* dalam tubuh mencit tersebut yang melawan kerja adrenalin sebagai induktor trombositopenia. Fenomena ini diduga mengakibatkan terjadinya peningkatan kembali jumlah trombosit secara alamiah. Dengan demikian, yang dijadikan sebagai acuan untuk membandingkan jumlah trombosit dengan kelompok lain adalah pada hari ke-7.

Pada kelompok pembeding, hari ke-7 setelah pemberian suspensi natrium karbazokrom, jumlah trombosit tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol pada waktu

yang sama. Akan tetapi, jika dibandingkan dengan jumlah trombosit kelompok tersebut pada hari ke-0, tampak tidak terjadi penurunan. Hal ini menunjukkan bahwa natrium karbazokrom menunjukkan efek pencegahan penurunan jumlah trombosit. Peningkatan jumlah trombosit pada kelompok ini yang tidak terlalu tinggi disebabkan natrium karbazokrom memerlukan waktu pemberian yang lama untuk menghasilkan efek peningkatan jumlah trombosit. Dengan demikian, metode yang dipergunakan pada penelitian ini dinyatakan valid untuk digunakan karena menunjukkan kecenderungan adanya efek dari natrium karbazokrom yang telah diketahui dan telah digunakan secara klinis.

Pada kelompok D1, terlihat bahwa meskipun diberikan adrenalin, jumlah

trombosit menunjukkan kecenderungan meningkat terus mulai dari hari ke-7, hari ke-14 sampai hari ke-21 setelah pemberian sediaan uji. Jumlah trombosit pada hari ke-7 (9 menit setelah induksi adrenalin), menunjukkan nilai yang lebih tinggi dan berbeda bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kelompok kontrol.

Pada kelompok D2, terlihat bahwa pada hari ke-7 jumlah trombosit juga meningkat. Namun, peningkatan jumlah trombosit belum menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kontrol. Akan tetapi, jika dibandingkan dengan jumlah trombosit pada hari ke-0 dari kelompok tersebut, jumlah trombosit tidak mengalami penurunan meski telah diinduksi adrenalin.

Berdasarkan data ini, tampak adanya kecenderungan efek mencegah penurunan jumlah trombosit pada kelompok D3, jumlah trombosit pada hari ke-7 tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Akan tetapi, jumlah trombosit pada kelompok ini pada hari ke-7 setelah pemberian sediaan uji, cenderung tidak menyebabkan penurunan jumlah trombosit yang bermakna dibandingkan hari ke-0 meskipun telah diinduksi adrenalin.

Dengan demikian, dapat dilihat bahwa pada dosis uji terendah pun ada kecenderungan efek dari perasan jeruk nipis yang menghambat penurunan trombosit akibat pemberian adrenalin.

Kelompok yang diberi dosis tertinggi, yaitu kelompok D1, menunjukkan efek terbaik. Kelompok D2 dan kelompok D3 meskipun tidak menunjukkan adanya peningkatan jumlah trombosit yang bermakna secara statistik dibandingkan kelompok kontrol, akan tetapi pada kedua kelompok ini tampak adanya kecenderungan efek mencegah penurunan jumlah trombosit. Hal ini terlihat dari tidak terjadinya penurunan jumlah trombosit yang bermakna setelah dilakukan induksi dengan adrenalin.

Berdasarkan hasil pengujian di atas, perasan buah jeruk nipis ternyata menunjukkan kecenderungan mempunyai aktivitas antitrombositopenia. Dosis yang

direkomendasikan dapat disesuaikan dengan kondisi keparahan trombositopenia. Untuk trombositopenia yang telah parah, dosis 1 (18 ml/ kg bb) mencit direkomendasikan untuk dipergunakan, karena terbukti dapat meningkatkan jumlah trombosit secara bermakna. Sedangkan untuk kondisi trombositopenia ringan dapat direkomendasikan dosis 2 atau dosis 3 (9 atau 4,5 ml/ kg g bb mencit). Namun, dosis yang lebih rendah (dosis 3) pada kondisi tersebut lebih direkomendasikan berdasarkan lebih kecilnya kemungkinan terjadinya efek samping yang terjadi karena tingginya keasaman jeruk nipis tersebut.

Karena induktor yang dipergunakan adalah adrenalin, diduga perasan buah jeruk nipis memengaruhi aktivasi trombosit dalam hal ini menurunkan aktivasi trombosit pada fenomena hemostasis (pembekuan darah). Meskipun demikian mekanisme kerja perasan buah jeruk nipis yang lebih pasti, dalam meningkatkan jumlah trombosit atau menghambat penurunan jumlah trombosit dalam sistem sirkulasi, masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Dengan demikian mekanisme kerja perasan buah jeruk nipis sebagai antitrombositopenia belum dapat ditentukan.

### III. PENUTUP

Berdasarkan uji orientasi induktor trombositopenia pada mencit, diperoleh hasil bahwa baik kloramfenikol sampai dosis penggunaan 800 mg/kg bb dan fenilbutazon sampai dosis penggunaan 240 mg/kg bb mencit belum dapat menimbulkan kondisi trombositopenia pada mencit meskipun lama pemberian masing-masing telah diperpanjang sampai 12 hari. Sedangkan adrenalin dengan dosis 0,08 mg/kg bb mencit dapat menurunkan jumlah trombosit secara bermakna. Waktu pengamatan jumlah trombosit ditetapkan 9 menit dan 12 menit setelah pemberian adrenalin.

Berdasarkan uji pengamatan aktivitas perasan jeruk nipis, terlihat adanya efek peningkatan jumlah trombosit dari perasan

jeruk nipis. Perasan jeruk nipis dosis 4,5 dan 9 ml/kg bb mencit menunjukkan potensi sebagai antitrombositopenia berdasarkan efeknya yang dapat mencegah penurunan trombosit. Sedangkan pada dosis 18 ml / kg bb mempunyai aktivitas meningkatkan jumlah trombosit secara bermakna setelah pemberian selama tujuh hari pada mencit yang mengalami trombositopenia eksperimental setelah diinduksi dengan adrenalin.

Penelitian lanjut sebaiknya dilakukan untuk memastikan mekanisme kerja jeruk nipis dalam meningkatkan jumlah trombosit atau mencegah penurunan jumlah trombosit dalam sistem sirkulasi. Aktivitas perasan buah jeruk nipis dalam mengatasi gejala-gejala lain dari demam berdarah juga perlu dievaluasi. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bentuk sediaan uji yang lebih dapat diterima secara klinis tanpa mengurangi khasiatnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Bhavan, B. V., (1992). *Selected Medicinal plants of India: A Monography of Identity, Safety and Clinical Usage*. Chemexcil, Bombay, 97-98.
- Hoffbrand, A. V., and Pettit, J. E., (1980). *Essential Haematology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 170-183.
- Huang, K. J., Li, S. Y. J., Chen, S. C., Liu, H. S., Lin, Y. S., Yeh, T. M., Liu, C. C., Yei, N. H., (2000). *Manifestation on Thrombocytopenia in Dengue-2-Virus Infected Mice*, *Journal of General Virology*, 81, 2177-2182.
- Mutschler, E., (1991). *Dinamika Obat Buku Ajar Farmakologi dan Toksikologi*, Terjemahan M. B. Widiyanto dan A. S. Ranti, Penerbit ITB, Bandung, 203, 651-652.
- Richman. D. D., White, R. J., and Hayden, F. G., (2005). *Clinical Virology*, Second Edition, ASM Press. Washington D. C., 1126-1144.
- Utami, S., (2005). *Uji Aktivitas Antitrombositopenia Natrium Karbazokrom Sulfonat pada Mencit Jantan Swiss Webster yang Diinduksi Adrenalin*. Skripsi Sarjana, Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Teknologi Bandung, Bandung, 16-17, 20-21.